Aus der Medizinischen Klinik der Universität Rostock.
Direktor: Prof. Dr. Hans Curschmann.

Einfluß des Morphiums auf die Diurese beim Menschen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

bei der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Rostock

— 1929 —

Vorgelegt von

Albert Iserbeck

approb. Arzt

aus Saarlouis 2

Druck: Gebr. Ney, Fraulautern-Saar.

Referent: Prof. Dr. Hans Curschmann.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet!

Es ist schon seit langem bekannt, daß Morphium und Atropin die regelmäßige Harnentleerung verhindern, und der erfahrene Praktiker weiß, daß sowohl nach Applikation von Morphium und anderen Opiaten zu therapeutischen Zwecken als auch ganz besonders bei Morphiumvergiftungen und chronischem Morphiumabusus nicht selten hochgradige Störungen von Seiten des Harnapparates auftreten und sich vornehmlich in einer Harnverhaltung (Retentio urinae) bemerkbar machen. Wenig bekannt ist dagegen die Wirkung des Morphins und Atropins auf die Harnsekretion, die durch eine deutliche Harnverminderung (Oligurie) charakterisiert ist.

In der pharmakologischen Literatur finden sich nur vereinzelte und meist allgemein gehaltene Angaben über diese „Nebenwirkung" des Morphins. Die meisten Angaben über die Wirkung des Morphiums auf den Harnapparat beziehen sich auf die Harnblase. In dem Lehrbuch von Gottlieb und Meyer „Die Experimentelle Pharmakologie" findet sich die Angabe, daß Morphium einen Dauerverschluß der Blase verursacht. Der Blasenkrampf führe beim Menschen zu Harndrang, ohne daß Harn gelassen werden könne. Ebenda registriert Tappeiner, daß die Morphinwirkung beim Meerschweinchen sehr regelmäßig und so stark ist, daß der Tod durch Blasenruptur erfolgen kann.

Mitscherlich berührt in seiner „Arzneimittellehre" ebenfalls diesen Gegenstand und konstatiert auf Seite 444 bei oftmaliger Applikation kleiner therapeutischer Dosen von Morphin das Auftreten von Zuständen erschwerten Harnlassens.

Die von Mitscherlich gemachten Beobachtungen einer größeren Füllung der Blase bestätigen dort auch Schroff, Welper und Little; letzterer will bei Opiumrauchern als Folge des Opiumrauchens das Auftreten von Krankheiten der Niere und der Harnblase bemerkt haben.

Welper fand auch beim Menschen eine größere Füllung der Blase bei Morphiumverabreichung; er glaubt jedoch, daß die Menge des Harns bei Morphiumapplikation abnehme.

Böhm, Naunyn und Boeck erwähnen in ihrem Handbuch der Intoxikationen, daß sich bei Morphiumspritzern gern leichte Oedeme der unteren Extremitäten einstellten und sprechen von

einer Wirkung des Morphiums auf die Harnblase, welche zu Dysurie und Harnverhaltung führe.

In Kunkels Handbuch der Toxikologie (1901) wird unter sonstigen Wirkungen des Morphins angeführt, daß man bei schweren Vergiftungen mit Morphium wiederholt Glykosurien gesehen und auch des öfteren transitorische Albuminurie beobachtet hat. Letzteres wäre durch die tiefe Blutdrucksenkung erklärlich und eine verminderte Harnabsonderung dürfte wohl nur in den späteren Stadien einer Morphiumvergiftung auftreten (Blutdrucksenkung).

Kobert spricht in seinem Lehrbuch der Intoxikationen (1906) nur von der Wirkung des Morphiums in Bezug auf die Harnentleerung und erwähnt die Dysurie, Blaseninsuffizienz und Ischurie bei gleichzeitig bestehendem Harndrang.

In Lewins „Gift und Vergiftungen" (1929) finden sich ähnliche Notizen als Symptome des chronischen Morphinismus.

Marfori macht in seinem Lehrbuch der klinischen Pharmakologie (1928) die Angabe, daß bei Diabetes Morphium und Opium von günstigem Einfluß sind, da sowohl die Menge des Harnes wie die des Zuckers bei Morphindarreichung vorübergehend vermindert sei. Bei der Morphinwirkung auf die Sekretionen finde sich neben der Verminderung der Speichelsekretion und den übrigen Sekretionen des Verdauungstraktus ebenfalls, wenn auch nicht konstant, eine Verminderung der Harnsekretion. Im Beginne der Morphiumvergiftung sei oft eine Polyurie vorhanden, später Dysurie und Anurie, der Urin enthalte oft Zucker und Eiweiß.

M. Kaufmann berichtet sehr ausführlich über die Anwendung des Opiums und seiner Derivate in der Therapie des Diabetes. Nach ihm finden sich in der Literatur die übereinstimmenden Angaben, daß Opium in der Tat imstande ist, neben dem abnormen Hunger, dem Durst und der Polyurie auch die Glykosurie herabzudrücken (Naunyn, v. Noorden, v. Mering u. a.).

Flury und Zanger führen in ihrem Lehrbuch der Toxikologie an, daß beim chronischen Morphinismus der Urin oft angehalten, mitunter reduziert sei.

Gryns hat bei Hunden nach Atropin-Morphiuminjektionen die Beobachtung gemacht, daß nahezu zwei Stunden lang kein Urin entleert wurde. W. H. Thompson hat nun im Anschluß hieran

im Tierexperiment festzustellen versucht, ob Atropin und Morphium die Absonderung des Harnes wirklich vermindern. Das Morphium wurde Hunden in die Jugularvene eingeführt und zwar in Dosen von 3—5 mg pro kg Körpergewicht. Dabei beobachtete er, daß bei Morphiumgaben, die einen tiefen und andauernden Schlaf herbeiführen, alsbald der arterielle Blutdruck unter die Stufe herunterging, auf welcher die Niere noch imstande ist, Harn zu bilden, und zugleich stockte bezw. verminderte sich die Harnabsonderung.

Wie die angeführten Versuche mit Morphium zeigen, tritt regelmäßig in den ersten Giftstunden eine Harnverminderung ein sowie eine Verminderung der Harnstoffmengen. Dabei findet im ersten Versuch nach dem Empfang des Morphiums 15 Minuten lang keine Harnentleerung statt, und beim zweiten Versuch wird nach Verabreichung des Morphiums zwei Stunden lang kein Harn entleert. Mit der schwindenden Giftwirkung macht sich wieder eine vermehrte Diurese bemerkbar, und auch die ausgeschiedenen Harnstoffmengen steigen an, ohne jedoch so hoch anzusteigen wie im unvergiftetem Zustand.

Es lag nun nahe anzunehmen, daß der Mangel an Harn durch den verminderten Blutdruck, also die Untätigkeit der Nieren durch den Mangel an Blutstrom, hervorgerufen sei. Das trifft jedoch nach der Ansicht von Thompson nicht zu, da, wie ein Versuch zeigt, 120 Minuten lang kein Harn geliefert wird, obwohl der arterielle Blutdruck wieder angestiegen war und 60 Minuten lang stets über 103 mm Quecksilber lag.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Morphium und Atropin erhielt Thompson ähnliche Resultate wie vorher; die Harnmenge sowie der Harnstoff waren in den ersten Giftstunden vermindert und stiegen in der zweiten Giftstunde wieder an, ohne jedoch die Anfangshöhe der im unvergifteten Zustand ausgeschiedenen Urin- und Harnstoffmenge zu erreichen. Da bei den Versuchstieren im Harn nie Albumen festgestellt wurde, nimmt Thompson an, daß der Blutstrom innerhalb der Niere niemals aufgehoben war; denn wäre dies der Fall gewesen, so müßte, wie das Tierexperiment zeigt, Eiweiß im Urin auftreten. Zusammenfassend bemerkt er, daß das Atropin und Morphium die Durchlässigkeit der Endothel- oder Epithelzellen zu ändern vermöge; vorausgesetzt, daß seine

Annahme stichhaltig sei, nach welcher weder der Blutstrom innerhalb der Niere, noch der Mangel an harnfähigen Stoffen die Absonderung des Harnes beschränke.

G. Zeppenfeld nahm 1898 am Münchener Pharmakologischen Institut experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Morphins auf die Harnentleerung an mit Morphium vergifteten Kaninchen und Meerschweinchen vor, und auch in seinen Versuchen läßt sich die Wirkung des Morphiums auf die Nieren nachweisen. Den Tieren wurde vorher 50 ccm physiologische Kochsalzlösung pro kg Körpergewicht in den Magen gegeben und wie aus seinen Versuchsresultaten hervorgeht, äußert sich die Morphinwirkung nicht nur in einer durch den Blasenkrampf bedingten Retentio urinae, sondern auch in einer deutlichen Oligurie. Zeppenfeld betont ausdrücklich, das die Harnverhaltung zwar durch die Einwirkung des Morphiums auf die Blase bedingt sei, daß sich aber gleichzeitig eine Wirkung des Morphiums auf die Nieren mit dem Effekt einer Hemmung der Sekretion und einer Herabsetzung der Harnmenge bemerkbar mache.

Ausführlicher hat E. Frey 1907 in seiner Arbeit „Hinderung der Wasserdiurese durch die Narkose" unter anderem auch über die Morphinwirkung auf die Niere berichtet und hat durch sehr interessante und wechselnde Versuchsbedingungen zeigen können, daß nicht nur Morphium, sondern auch andere Narkotika die Wasserdiurese behindern. E. Frey war es bei früheren Tierversuchen, bei denen verschiedene operative Eingriffe gemacht und die Tiere vorher narkotisiert worden waren, aufgefallen, daß bei Eingießung von Wasser in den Magen keine vermehrte Harnausscheidung auftrat, während normaler Weise durch Wasserzufuhr in den Magen prompt eine vermehrte Diurese stattfand. Er führte die behinderte Diurese auf die Wirkung des Narkotikums zurück und fand dies auch durch seine Versuche bestätigt. Die morphinisierten Tiere entleerten den Harn durch eine Blasen- oder Ureterenkanüle, die ausgeschiedenen Mengen wurden alle fünf Minuten registriert. Wie nun aus den Versuchsresultaten hervorgeht, bleibt, trotzdem durch Eingabe größerer Mengen von Wasser, Bier oder Traubenzuckerlösung in den Magen eine vermehrte Harnabsonderung herbeizuführen versucht wird, eine verstärkte Diurese aus. In zwei Versuchen mit morphinisierten Hunden läßt sich

sogar statt einer vermehrten Harnausscheidung eher eine Harnverminderung feststellen. Dabei ist zu bemerken, daß die Diurese nicht absolut behindert ist, daß aber in der Mehrzahl der Fälle die Harnvermehrung ausbleibt. E. Frey nimmt an, daß die Narkose auf die Niere selbst lähmend einwirkt und daß nur die Wasserdiurese, das heißt eine Vermehrung des Harns mit Sinken des osmotischen Druckes des Harnes unter den des Blutes nach innerlichen Wassergaben durch die Narkotika gehemmt wird, während die Salzdiurese = Glomerulusdiurese durch die Narkotika unbeeinflußt bleibt.

In letzter Zeit haben Stehle und Bourne die Wirkung des Morphiums und Äthers auf die Funktion der Nieren experimentell untersucht. Bei ihren Tierversuchen verwendeten sie Hunde mit Blasenfisteln. Die mit Morphium erzielten Ergebnisse zeigten, daß unter gewöhnlichen Umständen der Einfluß des Morphium auf die Nierenfunktion nicht bedeutend war. Gewöhnlich bemerkten sie nur ein leichtes Nachlassen in der Funktion und nur, wenn die Anfangsmenge der Urinausscheidung groß war, bewirkte die Morphindarreichung ein sichtbares Nachlassen in der Menge des abgeschiedenen Urins, hatte jedoch viel weniger Einfluß auf die Menge des Harnstoffes und des Chlors, sodaß prozentual diese Bestandteile zunahmen. So ist z. B. in einem Versuche die Menge des Urinvolumens von 2,4 ccm pro Minute vor der Verabreichung des Morphiums auf 0,64 ccm nach der Verabreichung reduziert mit nur geringem Einfluß auf die Menge der Harnstoffausscheidung.

Stehle und Bourne suchten die Ergebnisse damit zu erklären, daß mit der Zeit, wo Morphium gegeben wurde, die Menge der Glomerulusfiltration — angenommen sie existiere — gleich der in der Kontrollzeit gewesen sein müsse, da die Mengen des sezernierten Harnstoffes ungefähr dieselben sind. Es folge daraus, daß die Tubularrückresorption in der Zeit nach der Morphiumverabreichung stärker gewesen sein müsse, als in der Kontrollzeit. Um nun diese Ergebnisse mit dem Chemismus der Filtrations-Rückresorptions-Theorie zu erklären, müsse man annehmen, daß unter dem Einfluß des Morphins die Rückresorption des Wassers im tubulären Apparat erleichtert würde. Wenn man andererseits vermehrte tubuläre Rückresorption für unwahrscheinlich hielte, so

bliebe nur die Möglichkeit der Annahme, daß die Sekretion des Wassers an sich vermindert sei.

Die Beeinflussung der Diurese durch Narkotika beim Menschen haben W. Frey und Kumpiess untersucht. Versuche mit Morphium und Pantopon bei einem 15jährigen Knaben, der an Diabetes insipidus litt, ergaben, daß die Menge des abgeschiedenen Urins unter der Wirkung des Narkotikums sank, ohne daß dabei die Konzentration des Urins zunahm. Für Trional und Veronal erhielten sie die gleichen Ergebnisse. Normale Menschen reagierten auf die Zufuhr von narkotisch wirkenden Stoffen ebenfalls mit einer Verminderung der Harnmenge ohne Zunahme der Konzentration. W. Frey und Kumpiess erwähnen dabei die Möglichkeit einer indirekten Wirkung der Narkotika; eine Hemmung der Wasserdiurese könne dadurch bedingt sein, daß die Funktion gewisser Drüsen mit innerer Sekretion beeinflußt würde, welche erfahrungsgemäß Polyurie verursachen. Sie dachten dabei vor allem an die Hypophyse.

Im Handbuch der Experimentellen Pharmakologie (1924) führt Starkenstein über die Beeinflußung der Harnsekretion durch Morphin eine alte Angabe von Böcker an. Dieser fand Zunahme der Harnmenge um 140 gr pro die (!). Daneben geringfügige Abnahme der festen Bestandteile, so der Erdphosphate. Die Harnsäure soll nach diesen Angaben ganz aus dem Harn verschwunden sein.

Auch in Bezug auf die Atropinwirkung auf die Harnsekretion finden sich nur vereinzelte und allgemein gehaltene Angaben, und diese sind nicht eindeutig, ja teilweise einander widersprechend.

So schreibt Marfori, daß das Atropin auf die Harnabsonderung keine ausgesprochene Wirkung besitzt, weder unter normalen noch pathologischen Verhältnissen.

Böhm, Naunyn und Böck erwähnen in ihrem Handbuch der Intoxikationen nur die Wirkung des Atropins auf die Blase und daß bei Atropinvergiftung oft Harndrang besteht mit oftmaliger, tropfenweise geschehender Harnentleerung.

Kobert spricht bei der Atropinwirkung auf die Harnsekretion von einer Vermehrung der Harnsekretion und von einem Übertritt von Traubenzucker in den Urin.

Die ersten Mitteilungen über die Einwirkung des Atropins auf die Harnsekretion machte Gray. Er fand die Harnmenge nach Einwirkung von Atropin vermehrt.

Nach ihm hat Thompson auf die schon früher erwähnte Veranlassung von Gryns (Aussetzen der Diurese auf einige Stunden beim Hund, dem Atropin und Morphium injiziert worden war) die Wirkung des Atropins auf die Harnabsonderung untersucht. Thompson verabreichte bei Hunden das Atropin subkutan, um eine bei intravenöser Applikation sofort einsetzende direkte Kreislaufswirkung zunächst zu umgehen und die rein nervöse Regulation der Nierentätigkeit — auch vielleicht die Wirkung über die endokrinen Drüsen und den vegetativen Apparat — klarer dargestellt zu erhalten. Als Kriterium dafür, daß das Gift die Tätigkeit der Nieren beeinflußt hatte, galt ihm die nach Art und Menge verschiedene Harnabsonderung auf der Höhe der Vergiftung, gegenüber dem normalerweise ausgeschiedenen Harn. Zu diesem Zwecke bestimmte er von dem aufgesammelten Urin das Volumen und den gesamten Stickstoff, ferner die Verteilung des N auf Harnstoff und andere N-haltige Verbindungen. Das Auftreten des wichtigsten N-haltigen Bestandteiles, des Harnstoffes, ist aber abhängig von der Geschwindigkeit seines Entstehens in den Körperorganen. Wenn wirklich die erwartete antidiuretische Wirkung eintrat, so konnte dies auch dadurch geschehen sein, daß das Atropin die Bildung des Harnstoffes unterdrückt und dadurch ein Mangel an harnfähiger Substanz herbeigeführt hatte. Um diese Möglichkeit zu umgehen, injizierte Thompson einem Hunde eine Lösung von 0,7 % Na Cl + 0,05 Harnstoff. Er beobachtete nun, daß die abgeschiedene Menge des Gesamtharnes und der Harnstoff vermindert waren. Die Nieren lieferten vor der Vergiftung durchweg größere Mengen Harnes und mehr Harnstoff als in der ersten Giftstunde. Mit der fortschreitenden Zeit machte sich das Abklingen der Giftwirkung in einem Wiederansteigen der entleerten Harnmengen und der Gewichte des Harnstoffes bemerkbar. Da nun diese Verminderung der Diurese nicht abhing von einem Mangel an Harnstoff, noch durch die Verminderung des Blutdruckes bedingt war, so mußte der Angriffspunkt des Atropins in der Niere selbst gesucht werden.

Walti untersuchte nun später die Wirkung des Atropins auf die Harnabsonderung an Tieren, denen er 20% Harnstofflösung intravenös gab. Das Atropin wurde in Dosen von 5 mg intravenös gegeben. Die Versuche ergaben, daß Atropin die Harnsekretion herabsetzt, dabei zeigt die Kurve des Blutdruckes eine geringe Senkung des Blutdruckes, hebt sich sodann aber rasch und steigt über die Norm.

In einigen anderen Versuchen wird Atropin vor dem Harnstoff injiziert. Nach der Verabreichung des Harnstoffes tritt eine leichte Diurese ein, die aber nicht lange anhält. Auch nach stärkeren Atropingaben setzt Atropin die durch Harnstoffeinspritzung verstärkte Diurese herab. Wie andere Versuche zeigen, ließ sich durch Atropin auch die diuretische Wirkung der Coffeinsulfosäure und des Theobromins unterdrücken.

Es ließ sich also durch Atropin die abgeschiedene Harnmenge vermindern, doch nimmt Loewi an, daß dies nicht eine Folge einer direkten Atropinwirkung auf die Niere ist, sondern daß sie wahrscheinlich infolge einer Störung des Kreislaufes (Blutdrucksenkung) entsteht.

Cow fand 1912 im Tierexperiment die Wasserdiurese durch Atropin nur etwas verzögert, aber nicht verringert und konnte zeigen, daß Atropin einen deutlichen Effekt auf den Harnabfluß durch die Ureteren ausübt. Er schreibt die verzögerte Wasserdiurese einer Herabsetzung des Tonus der Ureteren zu.

Mac Callum beobachtete, daß bei reichlicher Diurese kleine Mengen Pilocarpin eine sichtliche Abnahme der Harnausscheidung bewirken, und daß eine nachfolgende Atropininjektion dieses Pilocarpineffekt neutralisiert. Er konstatierte auch, daß Atropin manchmal keinen Einfluß auf die Urinabsonderung ausübt, daß es ab und zu die Ausscheidung herabsetzt und daß nach derartiger Herabsetzung die nachfolgende Pilocarpininjektion die Atropinwirkung aufhebt.

Nach Ginsberg bringen 1—2 mg. Atropin im Verlaufe einer durch Wassertrinken erzeugten Diurese subkutan eingespritzt einen rapiden Abfall derselben hervor, und nach vorangehender Atropininjektion tritt eine starke Verzögerung der Harnausscheidung ein.

Die kritische Bewertung der im vorstehenden berichteten Versuchsergebnisse ist nicht leicht. Abgesehen von technischen Mäu-

geln spielt hier auch die Ansprechbarkeit des in Rede stehenden Anteils des vegetativen Systems eine Rolle. Zudem gestattet die Lähmung eines Teiles des Sympathikus — Parasympathikussystems, die wir neuerdings keinesfalls als typische Antagonisten aufzufassen berechtigt sind, in keiner Beziehung bindende Schlüsse auf Grund von Ergebnissen, die ebenso gut durch reaktive Überfunktion des nicht alterierten Anteils bedingt sein könnten.

Die Erklärung muß also vorläufig noch ausstehen.

Es bleibt als Effekt einer Atropindarreichung aber nach den übereinstimmenden Ergebnissen eine Diuresehemmung. Und in diesem Sinne sind auch die Ergebnisse bezüglich der Ausscheidung der N-haltigen Substanzen verwertbar, wenn auch der Anteil des Harnstoffes nicht so einfach darzustellen sein dürfte. Seine Bildungsstätte liegt überwiegend in der Leber und ist somit von erheblichen endogenen und exogenen Faktoren abhängig. Vermindert sich aber die Diurese, so wird sich auch zwangsläufig die Menge der harnfähigen Stoffe zum mindesten absolut verringern müssen, wie das Thampson zeigen konnte.

Den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Nierenfunktion beim Menschen untersuchten Stahl und Schute. Die Atropinversuche ergaben keine eindeutigen Resultate. Sie fanden bei der Atropinwirkung auf den Vagus bezw. auf die Nieren sowohl überschießende Diuresen als auch eine Retention und zwar ohne eine bestimmte Regel. Nach Suprarenin zeigte sich in der überwiegenden Zahl der Versuche eine mehr oder weniger deutliche Einschränkung der Gesamtharnausscheidung.

Anschließend möchte ich die Wirkung des Adrenalins auf die Nierenfunktion an der Hand der einschlägigen Literatur darlegen.

P. Trendelenburg (Handbuch der Pharmalogie Bd. II) schreibt: „Die wichtigsten Einflüsse, die bei einer Adrenalinwirkung zu einer Änderung der Harnmenge und Beschaffenheit führen, sind die Änderungen des Blutdruckes in den Glomeruluskapillaren, die Blutdurchströmung der Nieren und der Anstieg des Blutzuckers. Ob dem Adrenalin außerdem eine spezifische Einwirkung auf die Harnbereitung zukommt, ist zur Zeit noch nicht zu entscheiden".

Nach ihm nimmt unmittelbar nach einer den Blutdruck stark steigernden Adrenalininjektion die Harnsekretion sehr ab oder versiegt vollkommen. Die Ursache dieser Anurie sei zweifellos die

starke Gefäßverengerung der Nieren, die ja auch onkometrisch mehrfach festgestellt worden sei. Nach kleinen Dosen dagegen, auch als Nachwirkung nach großen Dosen wurde bei gleichzeitiger Volumenzunahme der Niere eine Steigerung der Diurese beobachtet.

Marfori erwähnt, daß die Harnsekretion bei Arenalinapplikation zuerst vermindert und später vermehrt sei und bringt dies in Zusammenhang mit Gefäßveränderungen.

Wirkung des Adrenalins auf die Diurese: Bei Hunden mit Blasenfisteln, denen vorher 250 ccm Wasser verabreicht wurde, setzte nach Untersuchungen von Arnstein und Redlich eine $^1/_2$ stündlich wiederholte subkutane Injektion von 0,2 mg Adrenalin sowohl die Wasser- als auch die Kochsalzausscheidung herab. Diese Hemmung der Salz- und Wasserausscheidung konnte durch Zufuhr von Harnstoff und Glaubersalz aufgehoben werden. Eine Erklärung suchten sie darin, daß die Adrenalinhemmung der Diurese ihren Grund wohl hauptsächlich darin habe, daß die Gewebe, sei es auf mechanischem Wege („durch lang anhaltenden Krampf der kontraktilen Elemente der Blut- und Lymphkapillaren H. H Meyer"), sei es durch physikalisch-chemische Beeinflussung (Erhöhnng der Quellbarkeit), das ihnen zugeführte Wasser festhalten.

Biberfeld fand folgendes: Nach subkaner Einspritzung von 1 bis mehreren mg Adranalin steigt bei Kaninchen die Harnmenge sehr erheblich bis auf das zwei- bis dreifache an mit starker Hemmung der Salzausscheidung; dagegen wirkt es beim Hund sowie beim Pferd, subkutan verabreicht, weniger deutlich diuretisch.

Die Resultate von W. Frey, Bulke und Wels waren: Nach subkutaner Injektion von Adrenalin beim Menschen und Kaninchen Hemmung der Kochsalzausscheidung im Harn in auffallender Unabhängigkeit von der Urinmenge. Nach der intravenösen Injektion von Adrenalin in einer Verdünnung von 1 : 250.000 entsteht starke Chlorretention. Beim Kaninchen kommt es während intravenöser Infusion von adrenalinhaltiger Ringerlösung zu einem deutlichen Abfall der Urinmenge, beim Menschen nach subkutaner Injektion von Adrenalin zu Oligurie, zuweilen nach vorübergehender Polyurie.

Nach Renner wird durch Adrenalin die Harnausscheidung gehemmt und die Kochsalzretention absolut und prozentual. Adrenalin hat in der Regel eine Vasokonstriktion der Nierengefäße mit anschließender Oligurie zur Folge.

Nonnenbruch fand gleichfalls Hemmung der Diurese durch Adrenalin mit besonderer Einschränkung der Salzsekretion und auch Siebeck und Veil konstatierten Vermehrung der Harnmenge nach kurzer Verminderung.

Die Untersuchungen von Eppinger und Hess, Falta, Nevburgh und Nobel ergaben: Nach subkutaner Verabreichung von 1 mg Adrenalin beim Menschen oft Glykosurie und meistens Einschränkung der Harnmenge, manchmal kommt es aber auch zu einer Steigerung der Urinmenge.

Unsere Kenntnis der Nierenfunktion und ihre pharmakologische Beeinflussung ist also weitgehend untersucht, wenn auch eine ganze Reihe von Fragen noch der Klärung bedarf. Überblicken wir jedoch die einschlägige Literatur, so fällt uns auf, daß der größte Teil der Untersuchungen tierexperimenteller Natur ist und nur verhältnismäßig wenig Beobachtungen am Menschen gewonnen sind.

Aus dem Vorhergehenden ist zu ersehen, daß die Einwirkung des Morphiums auf die Harnabsonderung experimentell noch nicht genügend geklärt ist; vor allem fehlt es auch hier an Untersuchungen über die Morphinwirkung auf die Nierenfunktion beim Menschen. Für das Atropin gilt das Gleiche; der Stand unserer Kenntnis über die Atropinwirkung auf die Harnausscheidung ist keineswegs zufriedenstellend, ja die einzelnen von verschiedenen Beobachtern verzeichneten Resultate weichen sehr von einander ab und sind oft geradezu einander widersprechend.

Die Einwirkung des Morphiums und Atropins auf die Nierenfunktion beim Menschen ist nun nicht nur von physiologischem sondern erheblichem klinischen Interesse, da ja Morphiumanwendung bei Nephropathien und cardialen Affektionen sehr häufig ist.

Auf Veranlassung von Prof. Dr. Curschmann habe ich nun Nierenfunktionsprüfungen am Menschen bei Verabreichung von Morphium und Morphium mit Atropin bezw. Adrenalin vorgenommen. Die Prüfung der Nierenfunktion führten wir mit der von Volhard angegebenen Wasserbelastungsprobe mit anschießender Kozentrationsprobe aus. Die Versuche wurden teils bei Nierenkranken, teils bei nierengesunden Patienten, die wegen anderer, meist leichter Krankheiten in der Klinik waren und bei denen der Wasserhaushalt durch keinerlei nachweisbare cardiale, nephrogene

oder endokrine Störungen beeinflußt war, vorgenommen. Bevor die Versuche eingeleitet wurden, versuchten wir durch eine zweitägige Flüssigkeitszufuhr von je 1500 ccm pro die bei gewöhnlicher gemischter Kost die Patienten möglichst in ein Wassergleichgewicht zu bringen. Am 3. Tage ließen wir die Patienten, nachdem sie noch einmal Urin entleert hatten, morgens nüchtern um 5 Uhr 45 Minuten 1500 ccm schwachen Malzkaffee oder einen Aufguß von dünnem Tee in möglichst kurzer Zeit trinken und bestimmten dann halbstündlich die Menge und Konzentration des ausgeschiedenen Harnes. Nach einer ein- bis zweitägigen Pause, also am 5. oder 6. Tage, wurde dann der gleiche Wasserversuch gemacht bei vorheriger Verabreichung von Morphium oder Morphium und Atropin, bezw. Morphium und Adrenalin. Das Morphium wurde um $^1/_2$6 Uhr, also eine $^1/_2$ Stunde vor dem Beginn des Wasserversuches in Dosen von 0,01 bis 0,02 ($^1/_2$ — 1 ccm einer 2% Lösung) entweder rein oder in Kombination mit 0,0003 bis 0,001 Atropin bezw. Adrenalin (1 : 1000) subkutan gegeben. Der zweite Versuch erfolgte in einem Abstand von 1 — 2 Tagen, damit nicht etwaige Wirkungen des einen Versuches mit in den anderen Versuch hinübergenommen werden konnten. Der erste normale Wasserversuch diente zur Kontrolle.

In unmittelbarem Anschluß an die Wasserprobe erhielten die Patienten keine Flüssigkeit mehr und auch keinerlei flüssige Kost, sondern nur trockene Speisen. In den ersten vier Stunden wurden die Konzentration und die ausgeschiedenen Harnmengen $^1/_2$ stündlich, in den darauf folgenden 8 Stunden zweistündlich gemessen. Das spezifische Gewicht wurde mittels eines auf 15° Celsius eingestellten Araeometers bestimmt. Während der Wasserversuche hatten die Patienten strenge Bettruhe.

Die ersten Versuche wurden mit Frauen gemacht, doch stießen wir dabei gleich auf Schwierigkeiten. Die Frauen vertrugen das Morphium sehr schlecht und reagierten fast regelmäßig mit Übelkeit und Erbrechen, sodaß die eingeführte Flüssigkeit sofort oder nach einiger Zeit wieder erbrochen wurde. Bei einigen Frauen trat sogar Erbrechen ein auf die alleinige Flüssigkeitszufuhr von 1500 ccm. So konnten wir anfangs von 15 angesetzten Versuchen nur 2 Versuche verwenden. Wir nahmen dann die Wasserversuche an männlichen Patienten vor; auch hier trat häufig Erbrechen

ein, sodaß die Versuche ungenau wurden und die Versuchsresultate nicht verwendet werden konnten.

So war es nur möglich, von 32 angesetzten Versuchen nur 13 restlos zu verwerten, deren gefundene Rusultate ich im Folgenden anführe.

Versuch 1. E. O. 40 Jahre. Ischias.

Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:	Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:
	1. normal.			**2. 0,02 Mo. subkukan.**	
1/2 7	75	1016	1/2 7	45	1019
7	320	1002	7	—	—
1/2 8	260	1001	1/2 8	102	1008
8	205	1005	8	—	—
1/2 9	130	1008	1/2 9	—	—
9	75	1012	9	—	—
1/2 10	27	1015	1/2 10	—	—
10	50	1015	10	—	—
	1142			147	
12	165	1016	12	218	1010
14	140	1018	14	94	1016
16	125	1017	16	107	1017
18	80	1020	18	40	1026
	510			759	

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 1642 ccm in 12 Std.
Überschuß: 142 ccm in 12 Std.

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 606 ccm in 12 Std.
Retention: 894 ccm in 12 Std.

Versuch 2. G. G. 39 Jahre. Nephrolithiasis.

Versuch mit umgekehrter Versuchsanordnung.

Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:	Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:
1. 0,02 Mo subkutan.			**2. normal.**		
1/2 7	12	1027	1/2 7	230	1020
7	32	1027	7	62	1011
1/2 8	49	1025	1/2 8	335	1004
8	43	1023	8	310	1003
1/2 9	15	1027	1/2 9	307	1002
9	15	1028	9	250	1005
1/2 10	9	1028	1/2 10	46	1011
10	4	—	10	60	1016
	179			1600	
12	38	1027	12	105	1018
14	45	1026	14	86	1020
16	93	1025	16	51	1027
18	60	1025	18	60	1027
	236			302	

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 415 ccm in 12 Std.
Retention: 1085 ccm in 12 Std.

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 1902 ccm in 12 Std.
Überschuß: 402 ccm in 12 Std.

Versuch 3. W. W. 42 Jahre. Ischias.

Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:	Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:
	1. normal.			**2. 0,02 Mo. subkukan.**	
1/2 7	38	1022	1/2 7	60	1022
7	77	1012	7	25	1028
1/2 8	315	1003	1/2 8	4	—
8	305	1003	8	17	1030
1/2 9	321	1002	1/2 9	25	1030
9	300	1002	9	17	1030
1/2 10	100	1009	1/2 10	17	1025
10	78	1010	10	26	1025
	1534			191	
12	170	1012	12	32	1018
14	80	1020	14	325	1005
16	65	1020	16	262	1008
18	68	1022	18	88	1017
	383			707	

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 1917 ccm in 12 Std.
Überschuß: 417 ccm in 12 Std.

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr 898 ccm in 12 Std.
Retention: 602 ccm in 12 Std.

Versuch 4. H. W. 32 Jahre. Nierentuberkulose.

Versuch mit umgekehrter Versuchsanordnung.

Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:	Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:
1. 0,02 Mo. subkutan.			**2. normal.**		
1/2 7	90	1008	1/2 7	60	1010
7	40	1009	7	70	1009
1/2 8	52	1008	1/2 8	90	1008
8	35	1008	8	100	1008
1/2 9	36	1009	1/2 9	100	1009
9	55	1008	9	80	1008
1/2 10	60	1007	1/2 10	70	1008
10	60	1007	10	70	1009
	428			640	
12	88	1009	12	170	1010
14	150	1009	14	168	1010
16	160	1010	16	140	1010
18	159	1010	18	142	1012
	557			610	

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 985 ccm in 12 Std.
Retention: 515 ccm in 12 Std.

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 1250 ccm in 12 Std.
Retention: 250 ccm in 12 Std.

Welchen Einfluß hat nun das Morphium auf den Wasserverbrauch gehabt?

Soviel steht fest, daß an dem Tage, an dem Morphium verabreicht wurde, in den ersten vier Stunden eine deutlich verzögerte Wasserausscheidung eintrat, was aus den meisten hier angeführten Versuchen einwandfrei hervorgeht.

In den Versuchen 1—4, bei denen reines Morphium in Dosen von 0,02 subkutan gegeben wurde, ist die verzögerte Diurese eine sehr ausgesprochene. Während in den Kontrollversuchen reichliche, ja teilweise überschüssige Harnmengen in vier Stunden geliefert wurden, wird unter dem Einfluß des Morphiums kaum ein Zehntel bezw. ein Achtel (Versuch 1—3) und in Versuch 4 ein Viertel der eingeführten Flüßigkeitsmenge wieder ausgeschieden. Auch in den darauf folgenden acht Stunden ist die Auscheidung noch ziemlich gering. Wie aus den Resultaten zu ersehen ist, macht sich in den ersten drei Versuchen am Kontrolltage eine überschlüssige Ausfuhr bemerkbar, während bei Morphiumdarreichung nach 12 Stunden noch eine hochgradige Wasserretention statt hat.

Auch die Mengen der einzelnen Urinportionen weichen unter verschiedenen Versuchsbedingungen sehr von einander ab. In den Kontrollversuchen erfolgt auf die Einfuhr der Flüssigkeit alsbald ein starkes Ansteigen der Harnausscheidung, und schon nach vier Stunden ist annähernd die gesamte zugeführte Flüssigkeitsmenge wieder ausgeschieden, wobei etwa zwei Stunden nach der Flüssigkeitszufuhr die größte einhalbstündliche Urinportion abgeschieden wird.

Nach Morphium-Applikation bleibt der diuretische Effekt einer einmaligen größeren Flüssigkeitszufuhr aus, und erst in den letzten 8 Stunden macht sich ein Ansteigen der Diurese bemerkbar. Die Konzentrationsfähigkeit der Nieren bleibt dabei unbeeinflußt; denn wie aus den Versuchen zu ersehen ist, wird bei der durch Morphium behinderten Diurese ein sehr konzentrierter Harn ausgeschieden.

Nachfolgend führe ich nun vier Versuche an, bei denen Morphium und Atropin ($^1/_3$ — $^1/_2$ Milligramm verabfolgt wurden.

Versuch 5. Frau Fr. Z. 24 Jahre. Abgeklungene Nephritis.

Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:	Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:
	1. normal.		**2. 0,01 Mo. + $^1/_2$ mg Atropin.**		
$^1/_2$7	30	1020	$^1/_2$7	35	1018
7	220	1003	7	150	1006
$^1/_2$8	310	1004	$^1/_2$8	25	1010
8	200	1006	8	10	1020
$^1/_2$9	90	1010	$^1/_2$9	15	1025
9	80	1010	9	11	1026
$^1/_2$10	40	1012	$^1/_2$10	10	1025
10	15	1018	10	12	1024
	985			268	
12	50	1020	12	120	1027
14	50	1024	14	50	1024
16	45	1026	16	55	1025
18	33	1022	18	40	1028
	168			265	

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 1153 ccm in 12 Std.
Retention: 347 ccm in 12 Std.

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 533 ccm in 12 Std.
Retention: 967 ccm in 12 Std.

Versuch 6. H. M. 41 Jahre. Haematurie.

Versuch mit umgekehrter Versuchsanordnung.

Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:	Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:
1. 0,02 Mo. + 0,0003 Atropin.				**2. normal.**	
1/2 7	28	1020	1/2 7	29	1024
7	85	1007	7	200	1005
1/2 8	198	1005	1/2 8	250	1002
8	90	1005	8	249	1003
1/2 9	42	1010	1/2 9	100	1012
9	41	1010	9	160	1010
1/2 10	32	1011	1/2 10	50	1012
10	20	1017	10	30	1016
	536			1068	
12	50	1022	12	50	1021
14	53	1023	14	58	1022
16	60	1021	16	62	1023
18	34	1021	18	32	1024
	197			202	

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 733 ccm in 12 Std.
Retention: 767 ccm in 12 Std.

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 1270 ccm in 12 Std.
Retention: 230 ccm in 12 Std.

Versuch 7. Frau A. K. 46 Jahre. Myodegeneratio cordis. (Leichte Oedeme der Unt. Schenk.)

Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:	Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:
	1. normal.		**2. 0,01 Mo. + 1/2 mg Atropin.**		
1/2 7	105	1008	1/2 7	50	1013
7	335	1001	7	195	1005
1/2 8	305	1001	1/2 8	113	1008
8	290	1002	8	170	1008
1/2 9	350	1002	1/2 9	65	1010
9	130	1006	9	30	1014
1/2 10	65	1007	1/2 10	30	1017
10	45	1009	10	23	1020
	1625			676	
12	105	1012	12	50	1020
14	140	1013	14	40	1025
16	110	1015	16	33	1025
18	75	1016	18	35	1027
	430			158	

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 2055 ccm in 12 Std.
Überschuß: 555 ccm in 12 Std.

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 834 ccm in 12 Std.
Retention: 666 ccm in 12 Std.

Versuch 8. Frau E. M. 29 Jahre. Cystitis (Lues).

Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:	Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:
	1. normal.		**2. 0,01 Mo. + $^1/_2$ mg Atropin.**		
$^1/_2$7	511	1004	$^1/_2$7	144	1010
7	97	1009	7	76	1012
$^1/_2$8	160	1007	$^1/_2$8	170	1006
8	235	1006	8	170	1006
$^1/_2$9	402	1005	$^1/_2$9	35	1010
9	235	1007	9	77	1009
$^1/_2$10	106	1010	$^1/_2$10	—	—
10	77	1013	10	25	1007
	1823			697	
12	130	1017	12	65	1021
14	30	1019	14	70	1021
16	134	1020	16	43	1022
18	110	1021	18	80	1024
	405			258	

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 2228 ccm in 12 Std.
Überschuß: 728 ccm in 12 Std.

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 955 ccm in 12 Std.
Retention: 545 ccm in 12 Std.

In den Versuchen 5, 7 und 8 wurde 0,01 Morphium und 0,0005 Atropin und in Versuch 6 0,02 Mo. und 0,0003 Atropin gegeben, teils um das Erbrechen zu verhindern, teils um eine eventuell verstärkende oder hemmende Wirkung des Atropins zu untersuchen. Es besteht ja ein gewisser Antagonismus zwischen Morphium und Atropin, der sich bei der zentralen Beeinflussung des Respirationsapparates sowie in der Wirkung auf die Pupille, den Magen (Erbrechen) und die Harnblase usw. bemerkbar macht. Stahl und Werth machten an der Rostocker Universitäts-Klinik die Beobachtung, daß einige Phthisiker auf geringe Morphiuminjektionen mit mehrtägigen Temperatursteigerungen und vermehrten Sputummengen reagierten und daß auch die physikalischen Lungenerscheinungen am Lungenherd zunahmen. Sie suchten für diese Tatsachen eine Erklärung in der Vagusreizwirkung des Morphiums, die sich ja bekanntlich in Miosis, Erbrechen, gelegentlich auch in Schweißbildung usw. klinisch äußert. Sie fanden, daß durch gleichzeitige Verabreichung von Morphium und Atropin die Morphinwirkung abgeschwächt und die Herdreaktion so gut wie völlig kupiert werden konnte. Dabei schien die narkotisierende Wirkung in keiner Weise beeinflußt zu werden.

Wie die angeführten Versuchsresultate mit Morphium und Atropin zeigen, scheint das Atropin die Morphinwirkung etwas zu hemmen, da die Harnverminderung bei Morphium-Atropin-Darreichung nicht so ausgesprochen ist wie bei reinem Morphium. Wenn auch in vier bezw. 12 Stunden noch sehr erhebliche Flüssigkeitsmengen retiniert werden, so läßt sich im Verhältnis zu den Kontrollversuchen immerhin eine etwas reichlichere Diurese feststellen. Dabei ist die Konzentrationsfähigkeit der Niere keineswegs behindert.

Die nun folgenden fünf Versuche waren mit Morphium und Adrenalin (0,001) ausgeführt worden.

Versuch 9. P. N. 42 Jahre. Foetide Bronchitis.

Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:	Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:
	1. normal.		**2. 0,02 Mo. + 1 mg Adrenalin.**		
1/2 7	15	1030			
7	40	1015			
1/2 8	187	1005	Von der eingeführten Flüßigkeitsmenge wurden 100 ccm erbrochen. Im Verlauf der ersten 6 Stunden konnte in diesem Falle kein Urin gelassen werden.		
8	450	1004			
1/2 9	225	1004			
9	130	1005			
1/2 10	87	1010			
10	77	1010			
	1211				
12	190	1013	12	245	1021
14	95	1019	14	—	—
16	77	1018	16	210	1015
18	73	1024	18	—	—
	435			455	

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 1646 ccm in 12 Std.
Überschuß: 146 ccm in 12 Std.

Einfuhr: 1400 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 455 ccm in 12 Std.
Retention: 945 ccm in 12 Std.

Versuch 10. Fr. B. 46 Jahre. Subakute Glomerulonephritis.

Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:	Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:
	1. normal.		**2. 0,02 Mo. + 1 mg Adrenalin.**		
$^1/_2$7	70	1007	$^1/_2$7	42	1020
7	195	1001	7	32	1020
$^1/_2$8	144	1002	$^1/_2$8	28	1021
8	110	1003	8	35	1023
$^1/_2$9	60	1009	$^1/_2$9	15	1024
9	50	1014	9	14	1021
$^1/_2$10	60	1016	$^1/_2$10	14	1024
10	60	1015	10	18	1025
	749			198	
12	174	1013	12	47	1022
14	112	1010	14	40	1021
16	70	1021	16	51	1022
18	80	1021	18	60	1022
	436			198	

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 1185 ccm in 12 Std.
Retention: 315 ccm in 12 Std.

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 396 ccm in 12 Std.
Retention: 1104 ccm in 12 Std.

Versuch 11. H. L. 19 Jahre. Cystopyelitis.

Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:	Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:
	1. normal.		**2. 0,02 Mo. + 1 mg Adrenalin.**		
1/2 7	—	—	1/2 7	9	1030
7	220	1001	7	60	1008
1/2 8	180	1002	1/2 8	185	1004
8	220	1001	8	235	1005
1/2 9	240	1004	1/2 9	95	1015
9	140	1005	9	35	1015
1/2 10	80	1008	1/2 10	25	1020
10	50	1018	10	6	—
	1130			550	
12	170	1020	12	50	1025
14	75	1018	14	45	1025
16	55	1026	16	45	1026
18	35	1030	18	55	1026
	335			195	

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 1465 ccm in 12 Std.
Retention: 35 ccm in 12 Std.

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 745 ccm in 12 Std.
Retention: 755 ccm in 12 Std.

Versuch 12. K. St. 20 Jahre. Albuminurie.

Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:	Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:
	1. normal.		**2. 0,02 Mo. + 1 mg Adrenalin.**		
1/2 7	45	1017	1/2 7	15	1025
7	250	1006	7	165	1005
1/2 8	127	1007	1/2 8	180	1005
8	196	1006	8	70	1007
1/2 9	90	1011	1/2 9	30	1015
9	80	1015	9	40	1012
1/2 10	78	1015	1/2 10	30	1013
10	42	1016	10	25	1020
	908			555	
12	147	1018	12	83	1025
14	142	1020	14	77	1026
16	107	1020	16	50	1028
18	87	1026	18	50	1027
	483			260	

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 1391 ccm in 12 Std.
Retention: 109 ccm in 12 Std.

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 775 ccm in 12 Std.
Retention: 725 ccm in 12 Std.

Versuch 13. W. Z. 44 Jahre. Tabes dorsalis.

Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:	Zeit:	Menge:	Spez. Gew.:
	1. normal.		**2. 0,02 Mo. + 1 mg Adrenalin.**		
1/2 7	70	1016	1/2 7	107	1017
7	95	1016	7	104	1018
1/2 8	160	1008	1/2 8	115	1011
8	170	1007	8	110	1015
1/2 9	224	1008	1/2 9	160	1012
9	207	1009	9	70	1013
1/2 10	125	1010	1/2 10	46	1015
10	140	1010	10	100	1018
	1191			812	
12	175	1012	12	25	1018
14	85	1016	14	100	1021
16	225	1016	16	84	1022
18	70	1020	18	75	1022
	555			284	

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 1746 ccm in 12 Std.
Überschuß: 246 ccm in 12 Std.

Einfuhr: 1500 ccm Flüssigkeit.
Ausfuhr: 1096 ccm in 12 Std.
Retention: 404 ccm in 12 Std.

In den Versuchen 9—13 wurden 0,02 Morphium und 1 mg Adrenalin subkutan gegeben. Nach der im vorhergehenden angeführten Wirkung des Adrenalins auf die Diurese war sowohl eine diuretische als auch eine die Diurese hemmende Wirkung des Adrenalins zu erwarten. Im Versuch 9 und 10 scheint das Adrenalin die Morphiumwirkung zu verstärken; denn in beiden Versuchen ist die Harnausscheidung hochgradig behindert. Dabei wurden in Versuch 10 von der eingeführten Flüssigkeit im Verlauf von vier Stunden 158 ccm wieder ausgeschieden und in Versuch 9 findet in den ersten sechs Stunden überhaupt keine Urinentleerung statt. Letzteres mag wohl durch einen vom Morphium verursachten Blasenkrampf bedingt sein Patient hatte morgens 100 ccm wieder erbrochen und fühlte sich sehr elend, weshalb von einer Katheterisierung abgesehen wurde. Daß in den ersten sechs Stunden nur wenige Mengen Urin abgesondert worden waren, geht aus der nach sechs Stunden entleerten Urinmenge von nur 245 ccm hervor. Auch hier ist die Konzentrationsfähigkeit der Nieren erhalten.

Wenn man die Versuchsergebnisse der Versuche 11, 12 und 13 überblickt, so könnte man dem Adrenalin doch eine diuresesteigernde Wirkung zusprechen, denn hier ist die Morphinwirkung bedeutend geringer, und findet sich eine weit bessere Harnausscheidung. Es läßt sich also eine diuresefördernde Wirkung, die wohl durch anfängliche Kontraktion der Nierengefäße mit darauffolgender Dilatation (Meyer – Gottlieb) bedingt sein könnte, nicht von der Hand weisen. Dabei ist jedoch die hemmende Wirkung des Morphiums immer noch sehr groß, da nach 12 Stunden, wie Versuch 11 und 12 zeigen, die Hälfte der eingeführten Flüssigkeit noch retiniert wird.

Zusammenfassung der oben angeführten Resultate.

I. Bei nierengesunden Patienten ergab die subkutane Applikation von
   a) reinen Morphium hochgradige Behinderung der Diurese;
   b) Morphium + Atropin eine weit bessere Harnausscheidung;
   c) Morphium und Adrenalin ebenfalls eine reichlichere, wenn auch immer noch stark behinderte Diurese.

II. Bei Nephropathien fand sich bei subkutaner Verabreichung von
   a) reinen Morphium erhebliche Diuresehemmung;
   b) Morphium + Atropin mehr oder minder große Verminderung der Wasserausscheidung;
   c) Morphium + Adrenalin teils stark behinderte, teils bessere Diurese.

Wenn sich also ergeben hat, daß Morphium bezw. Mo. mit Adrenalin oder Atropin subkutan verabreicht auf die Diurese mehr oder minder hindernd einwirkt, so muß uns dies zu der ernstlichen klinischen Erwägung führen, ob man nicht mit der Verabreichung von Morphium und dessen Derivaten bei Kranken mit ungenügender oder bedrohter Diurese nicht wesentlich vorsichtiger mit der Anwendung dieser Mittel sein müßte, als man bisher gewohnt ist.

Berichtigung.

Seite 22 1. Zeile: anstatt Wasserverbrauch Wasserversuch
Seite 18: anstatt 759 459
Seite 31: „ 775 815 und anstatt 725 685

Zum Schlusse meiner Arbeit möchte ich noch der angenehmen Pflicht genügen, Herrn Professor Dr. Curschmann, sowie den Assistenten der Medizinischen Klinik, Herren Privatdozent Dr. Müller, Dr. Bahn und Dr. Berg meinen herzlichsten Dank aussprechen und zwar ersterem für die freundliche Überlassung der Arbeit, den letzteren Herren für die freundliche Unterstützung bei der Auswahl von geeigneten Patienten.

Literatur-Verzeichnis.

1. Arnstein und Redlich, Arch. f. experiment. Pharmakologie und Pathologie. 1923. Bd. 97.
2. Boehm, Naunyn und Boeck, Handbuch der Intoxikationen. 1880.
3. Biberfeld, Pflügers Arch. f. die ges. Physiol. 1907. Bd. 119.
4. Mac Callum, zit. nach Ginsberg.
5. Douglas Cow, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1912. Bd. 69.
6. Eppinger und Hess, Zeitschr. f. klin. Med. 1909. Bd. 67.
7. Falta, Newburgh und Nobel, Zeitschr. f. klin. Med. 1911. Bd. 72.
8. W. Frey, Bulke, und Wels, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1917. Bd. 123.
9. W. Frey und Kumpiess, Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin. 1913.
10. E. Frey, Hinderung der Diurese durch die Narkose. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 120.
11. Flury und Zangger, Lehrb. d. Toxikologie. 1928.
12. Ginsberg, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 69.
13. Kaufmann, Zeitschr. f. klin. Med. 1903. Bd. 48.
14. Kunkel, Handb. d. Toxikologie. 1901.
15. Kobert, Lehrb. d. Intoxikationen. 1906.
16. Lewin, Gift und Vergiftungen. 1929.
17. Marfori, Lehrb. d. klin. Pharmakologie. 1928.
18. Meyer-Gottlieb, experim Pharmakologie. 1922.
19. Nonnenbruch, Ergeb. d. Inn. Med. u. Kind. Heilkunde. 1924. Bd. 26.
20. Mitscherlich, Arzneimittellehre. 1851. Bd. 3.
21. Otto Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902. Bd. 48.
22 Renner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 110. 1913.
23. Siebeck, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 139. 1921. H. 3/4.
24. Stahl und Schute, Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin. Band 35. H. 4/6. 1923.

25. Stahl und Werth, Unters. über Herdreaktionen nach Mo. — Einverleibung und ihre Vermeidung. Diss. Rostock 1924.
26. Stehle und Bourne, Arch. of internat. Medic. 1928. Bd. 2.
27. W. H. Thompson, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1894.
28. derselbe Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 88.
29. Starkenstein, Handb. d. exper. Pharmak. 1924. Bd. 2.
30. Trendelenburg, Handb. d. Pharm. Bd. 2.
31. Veil, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137. 1921.
32. Walti, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 36. 1895.
33. G. Zeppenfeld, Einwirkung des Morphiums auf die Harnentleerung. Diss. München 1898.

Lebenslauf.

Ich, Albert Iserbeck, wurde am 30. März 1903 in Wuisse (Loth.) als Sohn des Försters Peter Iserbeck und dessen Ehefrau Bertha, geb. Buschbacher, geboren. Von Ostern 1909 bis 1913 besuchte ich die Elementarschule zu Saarlouis 2 und wurde Ostern 1913 in die Sexta des humanistischen Gymnasiums zu Saarlouis 1 aufgenommen, welches ich Ostern 1922 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Nach einem 2. semestrigen juristischen Studium widmete ich mich dem Studium der Medizin. Ich studierte in Würzburg, Bonn und Rostock. Am 21. Mai 1925 bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung, am 19. Dez. 1927 das medizinische Staatsexamen.

Mit Ablauf des praktischen Jahres wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.